

帶因篩檢 Carrier Screening ACOG - Committee Opinion #690

【摘要】

美國婦產科醫學會 (The American College of Obstetricians and Gynecologists, 後續簡稱ACOG) 裡的遺傳學委員會於今年三月份, 提出了一份焦點為「**基因體醫學世代的帶因篩檢**」(“Carrier Screening in the Age of Genomic Medicine”)的委員會意見聲明。



The American College of
Obstetricians and Gynecologists
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS

COMMITTEE OPINION

Number 690 • March 2017

Committee on Genetics

This Committee Opinion was developed by the American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Genetics in collaboration with committee members Stephanie Romero, MD, Britton Rink, MD, Joseph R. Biggio Jr, MD, and Devenax N. Saller Jr, MD. This document reflects emerging clinical and scientific advances as of the date issued and is subject to change. The information should not be construed as dictating an exclusive course of treatment or procedure to be followed.

Carrier Screening in the Age of Genomic Medicine

帶因篩檢可以偵測臨床上沒有症狀, 但事實上為特定隱性遺傳疾病帶因者的健康人。由於這些帶因者有較高的風險會生下患病的小孩, 所以帶因篩檢的結果可以讓準爸媽更了解自己後代的患病風險, 並根據本身的信仰及價值觀來選擇孕產前或產後的檢測項目及照料方式, 也可以對日後的醫療或人生管理做更全面的規劃。

因為某些遺傳疾病特別好發於特定種族, 故ACOG一直以來皆提倡要針對個案的種族背景來選擇進行篩檢的疾病。這樣的做法是比較聚焦且疾病選擇是統一的。然而, 有鑑於越來越常見的多種族融合且進步快速的分子基因檢測方法, **ACOG現在也接受泛種族帶因篩檢 (panethnic carrier screening) 和多疾病帶因篩檢 (expanded carrier screening) 做為孕產前帶因篩檢的選擇**。換句話說, 檢測的疾病不再完全受限於種族背景, 不論是何種族背景, 個案都可以考慮同時接受更多種疾病的帶因篩檢。此次的委員會意見聲明同時也提到了多疾病帶因篩檢做法的優缺點及限制, 並且也對疾病的選擇提出了看法。

此次專刊在回顧帶因篩檢的基本概念及遺傳諮詢重點的同時, 也介紹ACOG學會對於泛種族篩檢及多疾病帶因篩檢議題上的討論。

【討論】

什麼是帶因者 (帶原者) ?

帶因者(帶原者)是指雖然本身健康, 但帶有與隱性遺傳疾病相關的基因突變的人。一般而言, 人體內每個基因皆以一對(即兩個)的型式存在, 一個來自父親, 一個來自母親。隱性遺傳疾病其致病模式為該對致病基因要兩個同時皆無法正常運作時, 才會表現臨床異常表徵。帶

因者係指體內與疾病相關的該對致病基因中，有一個是異常或失效，但另一個是正常的，故這些人在成長過程通常不會有因為該疾病所引起的健康問題。然而，帶因者可能將其異常的基因傳給下一代，故其生育風險較高。如果父母親同時為同一種疾病的帶因者，小孩就可能因同時遺傳到父母雙方的異常基因而患病。

什麼是帶因篩檢？

帶因篩檢是一種基因檢測來檢測健康的成人是否為某個特定隱性遺傳疾病的帶因者。檢體採集方法通常是透過一般抽血或口腔刷棒採取血液中或口腔內壁含有 DNA 的細胞。

帶因篩檢的目的是什麼？

雖然帶因者本身沒有罹患該疾病的疑慮或風險，但是他們有比一般人更高的機率會生下罹病的孩子。帶因篩檢的目的是提供父母或準父母有意義的資訊，讓他們了解生育上的風險，也因此能夠依其患病風險、信仰、接受度等想法來規劃懷孕計劃、孕產前檢測選擇及長期人生家庭規劃。

誰應該接受帶因篩檢？

所有考慮懷孕或已懷孕的個案或夫妻最適合接受帶因篩檢，並藉由檢測結果來規劃懷孕計劃，或是後續可進行的孕前、產前檢測方向。

血緣關係較近的夫婦，其後代患有隱性遺傳疾病的風險較一般人高，亦可考慮接受帶因篩檢。

有遺傳疾病家族史的個案，是否該接受帶因篩檢？

由於就算是相同臨床病症，其背後的致病機制或基因異常位點往往有很多種，每個家庭都有可能不一樣。故有遺傳疾病家族史時，最有效益的方法是先針對其家族中的患病成員進行與臨床異常相關的基因確診，以先找出家族性的致病位點確認致病機制。一旦找出家族性的致病位點，其他家族成員就能針對該致病位點做檢測，如此階段性的做法可以增加檢測專一性及準確度、縮短時間、降低花費，並獲得到更有意義的檢測結果。

在未知家中患者的致病位點是什麼時，健康家屬進行帶因篩檢可以降低帶因風險。但其最大風險在於，若家中遺傳性的致病位點恰沒有包含在帶因篩檢的項目中，可能發生受檢者帶因篩檢結果是正常，但仍然為家族疾病的帶因者並生下患病小孩。

如果帶因篩檢結果為陽性/異常怎麼辦？**帶因篩檢結果為陽性/異常=個案為帶因者；其子代的患病風險提高****體染色體隱性遺傳疾病：**

如果個案被檢測出為體染色體隱性遺傳疾病的帶因者，則應提供其配偶同疾病的帶因篩檢。如果配偶雙方都被檢出是同一疾病的帶因者(雙帶因)，則他們的每個小孩都有 1/4 (25%) 的風險會同時遺傳到兩個異常基因而患病。

雙帶因的夫妻可以考慮透過絨毛膜採檢或羊膜穿刺進行產前檢測，或於孕前進行胚胎著床前基因檢測 (preimplantation genetic diagnosis, PGD)，以確認胎兒或胚胎是否罹病。另外，有些夫妻也會選擇以捐贈卵子或精子進行人工生殖的方式來降低胎兒患病風險。

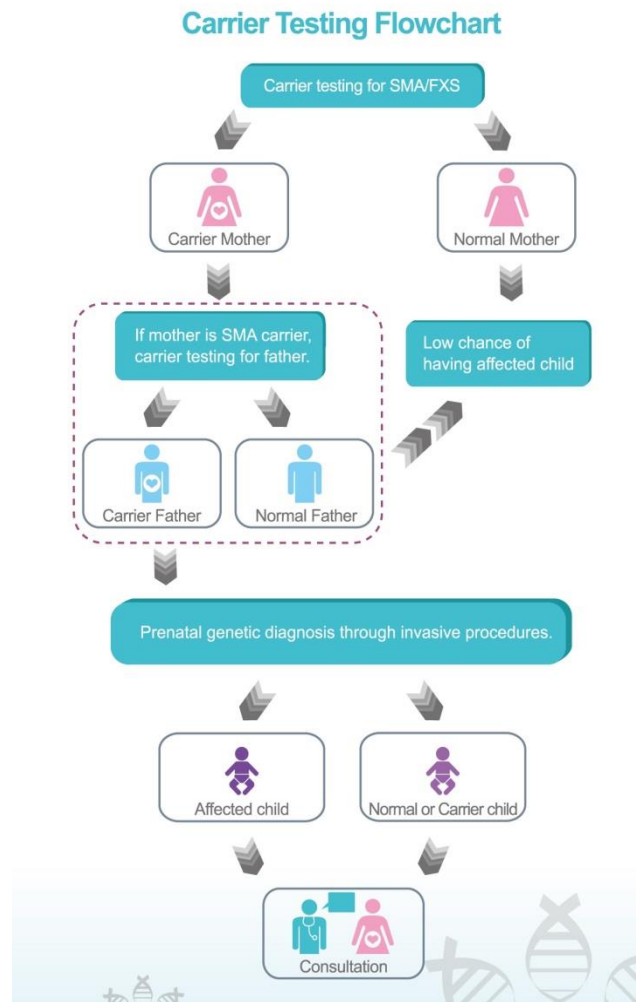
X 染色體性聯遺傳疾病：

因其致病基因存在於 X 染色體上，理論上只有女性會是帶因者(女性有兩條 X 染色體)。男性只有一條 X 染色體，若這僅有的染色體有異常基因就會患病。因此，X 染色體性聯遺傳疾病之帶因篩檢通常只針對女性進行。如果女性個案被檢出為帶因，她的子代會有較高的患病風險。

如同隱性疾病，X 染色體性聯遺傳疾病的帶因女性，亦可考慮透過絨毛膜採檢或羊膜穿刺進行產前檢測，或於孕前進行胚胎著床前基因檢測，來確認胎兒或胚胎是否罹病。另外，使用捐贈卵子進行人工生殖也是一種選擇。

如果檢測結果為陰性又代表什麼？**帶因篩檢結果為陰性/正常=個案為帶因者的機率低；其子代罹病的風險降低(但不是零)**

一般而言，帶因篩檢的檢出率並非 100%。因此檢測只能偵測出大部份的帶因者而不是全部。所以，帶因篩檢結果為陰性/正常，代表個案身為帶因者的風險降低，但是不能代表完全



帶因篩檢流程的示意圖：

SMA=脊髓性肌肉萎縮症 - 一種體染色體隱性遺傳疾病；
FXS=X 染色體脆折症 - 一種 X 染色體性聯遺傳疾病

沒有風險，個案還是有很低的機率可能身為帶因者。此外，任何一次懷孕，胚胎皆有可能隨機發生自體基因突變而罹病。所以父母帶因篩檢結果為陰性或正常時，其子代患病的風險可以顯著降低，但無法保證絕對不會生下患病的小孩。

對於陰性/正常的帶因篩檢結果，檢測後的遺傳諮詢應包含討論「剩餘風險」(residual risk): 即使檢測結果為陰性/正常，受檢父母仍有很低機率仍是帶因者，故其子代仍有低機率患病。另外，每個胎兒也可能發生自體突變，這是醫師家長無法掌控的。

帶因篩檢疾病選擇類別

- **種族背景主導篩檢 (Ethnic-based screening):** 疾病的選擇完全取決於種族背景。個案只篩檢該種族背景中常見的幾種特定疾病。例如：高加索人種--囊腫纖維症、東南亞人種--甲型和乙型地中海貧血、非裔人種--鐮刀型紅血球症、艾希肯納茲猶太族裔人種 (Ashkenazi Jewish)--泰-歇克斯症 (Tay-Sachs disease, 又名：GM2 gangliosidosis, GM2 神經節苷脂儲積症)
- **泛種族篩檢 (Panethnic screening):** 直接提供所有種族的所有人一個囊括各種族常見的疾病的套組。此套組不包含其他不特別好發於任一種種族的其他疾病。
- **多疾病帶因檢測 (Expanded carrier screening):** 不僅可以包含各種族好發疾病，亦可包含多個不特別好發於任一種種族的其他疾病。直接提供所有人可以同時針對多種遺傳疾病進行檢測的套組，而套組中的疾病項目可自由訂定，並可高達數百種。

ACOG 一貫提倡以種族背景而挑選特定疾病的篩檢方式。然而最近的委員會意見指出，單一種族篩檢、泛種族篩檢及多疾病帶因檢測都是可以接受的孕前和產前檢測方式。學會這般新的立場考慮了近年來人類族群的交叉融合、疾病流行性的變動和分子基因檢測方法進步上的變化：

(1) 在多種族融合的社會中，我們越來越難以一個人的種族背景和祖先來源將其歸類為單一種族

(2) 由於種族間通婚情況頻繁且常見，越來越難以認定特定疾病僅發生於特定種族中

(3) DNA 分析和定序的成本持續下降

(4) 新分子生物技術，如次世代定序 (Next-Generation Sequencing)，使得同時分析大量基因所需的價格跟時間能夠維持在合理的範圍內更符合臨床應用需求。

上述之外，ACOG 新的最基本臨床標準，是建議所有個案皆應進行纖維化囊腫、脊髓性肌肉萎縮症、地中海型貧血及血紅蛋白症的檢測。有 X 染色體脆折症相關疾病或智能障礙家族史、或有卵巢早衰病史的女性患者建議考慮 X 染色體脆折症準突變帶因篩檢。其他可再根據家族史或特定種族背景接受額外的遺傳疾病帶因篩檢。

什麼是多疾病帶因篩檢 (Expanded carrier screening) ?

同時針對盡多種遺傳疾病進行篩檢 (疾病種類可多達數百種)

多疾病帶因檢測的優點在於一次抽血就能在短時間內得到多種遺傳疾病的帶因篩檢結果的訊息。ACOG 目前認同這一類檢測方法。這般檢測最吸引人的一點便是可以同時評估大量的遺傳疾病，得知是否是任一種疾病的帶因者。

然而，這種檢測方法的侷限性和風險也應該和所有受檢者討論。例如，檢測的疾病項目越多，越有可能得到異常結果而發現是某一罕病的帶因者。這可能會導致個案的焦慮感提高、配偶進行檢測的需求量大升、遺傳諮詢的需求量及深度也增加。更甚者，對於某些罕見的遺傳疾病，有可能因為對疾病的了解不足，而導致無法提供個案及家屬完整且有用的資訊做諮詢，讓他們無法做最好的妊娠管理決定。各疾病之帶因檢出率非 100%，一個正常的多疾病帶因篩檢檢測結果能降低胎兒患病風險，但不能保證胎兒絕對不患病。

考量到上述所說的風險/效益/限制，應謹慎選擇多疾病帶因篩檢所包含的疾病。ACOG 建議選擇的疾病應符合下列條件：帶因率高於或等於 1/100 (1%)、有清楚定義的臨床表徵、對生活品質有不良影響、導致認知或生理上的損害、需手術或醫療介入，及早期發病。同時，疾病也必須要能夠有可進行產前診斷以確認胎兒是否罹病的選擇。疾病選擇不應包含成年後才發病的晚發型疾病。

帶因篩檢可以取代新生兒篩檢嗎？

不論雙親帶因篩檢的結果為何，仍然建議進行新生兒篩檢。

帶因篩檢是必須的嗎？

任何疾病的帶因篩檢都應是可自由選擇且非強制的。在接受完整遺傳諮詢並充份了解各項檢測的風險/效益/限制之後，每個人都可以選擇接受或拒絕任一或全部的帶因篩檢。

【參考文獻】

American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. Committee opinion No. 690: Carrier screening in the age of genomic medicine. *Obstet Gynecol.* 2017 Mar;129(3):e35-e40.



您有遺傳諮詢相關問題嗎？
您還希望〈遺傳諮詢專刊〉討論什麼議題嗎？
讓〈遺傳諮詢專刊〉更好，任何建議請不吝指教！
創源生技遺傳諮詢專用電子信箱：

GCsupport@GGA.asia